



Regressão luteal prematura em pequenos ruminantes

Premature luteal regression in small ruminants

M.G.K. Rodriguez, S.P. Campanholi, G.S. Maciel, M.E.F. Oliveira¹

Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo.

¹Correspondência: m.emiliafraoli@fcav.unesp.br

Resumo

Como a função luteal reflete diretamente nas taxas reprodutivas de um rebanho, os mecanismos celulares e moleculares que estão envolvidos na formação, secreção e regressão do corpo lúteo são alvos de estudos. Especialmente em caprinos e ovinos, o fenômeno da regressão luteal precoce tem ocorrido de forma frequente, reduzindo o desempenho reprodutivo e das biotécnicas aplicadas. Os motivos desse acontecimento ainda não estão completamente elucidados e as buscas por formas de prevenção e controle estão sendo investigadas. Portanto, a presente revisão tem como objetivo rever diversos aspectos associados à regressão prematura do corpo lúteo em pequenos ruminantes, incluindo suas possíveis causas, estratégias para o correto diagnóstico e controle, além de perspectivas futuras para essa área de pesquisa.

Palavras-chave: biotecnologia da reprodução, cabra, luteólise prematura, ovelha.

Abstract

As the luteal function directly reflects the reproductive rates of a herd, the cellular and molecular mechanisms involved in the formation, secretion and regression of the corpus luteum are targets of studies. Especially in goats and sheep, the phenomenon of premature luteal regression has been frequently observed, reducing the reproduction performance and biotech results. The reasons why this event happens are not yet fully understood and new ways to prevention and control it are being investigated. Therefore, the aim of this review is to review several aspects associated with premature regression of corpus luteum in small ruminants, including possible causes and strategies for diagnosis and control, as well future perspectives for this area of research.

Keywords: goat, premature luteolysis, reproduction biotechnology, sheep.

Introdução

Entre diversos fatores que podem afetar a fertilidade da fêmea, a função anormal do corpo lúteo (CL) já foi relatada em cabras e ovelhas há vários anos (Coleman e Dailey, 1983; Mc Leod e Haresign, 1984). Essa alteração na funcionalidade do corpo lúteo se caracteriza pela redução de sua longevidade e é evidente em torno de três a quatro dias após o início do estro, sendo denominada regressão prematura do corpo lúteo (RPCL) (Saharrea et al., 1998; Oliveira e Feliciano, 2013b).

Considera-se RPCL a luteólise que acontece antes do momento em que o endométrio inicia fisiologicamente a secreção pulsátil de PGF2 α em um ciclo estral (Sá Filho e Vasconcelos, 2008), ou seja, antes da fase final do diestro. A evidência da RPCL é confirmada pela concentração de progesterona (P4) plasmática abaixo de 1ng/mL (Cervantes et al., 2007). Corpos lúteos regredidos prematuramente, também definidos como subnormais, são estruturas pequenas (<5mm), com coloração rosa-pálida a acinzentada e com pouca ou nenhuma protrusão a partir da superfície do ovário (Oliveira et al., 2009; Gusmão et al., 2013).

As causas da RPCL ainda não estão completamente elucidadas, mas ela é uma das principais razões de subfertilidade que ocorre naturalmente em pequenos ruminantes em períodos de transição de condições de anestro para ciclicidade, como na puberdade, no pós-parto precoce e no pós-anestro estacional (Christensen et al., 2014). Rodríguez Iglesias et al. (2013) relatam incidência de aproximadamente 50% de corpos lúteos com vida curta em ovinos que são induzidos a ovular durante o período de anestro. Visto que a atividade secretória do corpo lúteo é essencial para a manutenção da prenhez e o controle da ciclicidade ovariana, a RPCL tem sido associada com infertilidade, abortamento e desordens no ciclo ovariano. Diante disso, o conhecimento aprofundado do mecanismo complexo de desenvolvimento do corpo lúteo e da luteólise é importante para o desenvolvimento de estratégias que busquem aumentar as taxas de concepção e o controle hormonal da atividade ovariana (Giometti et al., 2009).

Em pequenos ruminantes, a RPCL é exacerbada em animais superovulados (Fonseca, 2006). Okada et al. (2000) sugerem que esse fenômeno em ovelhas superovuladas não ocorra por regressão luteal prematura de corpo lúteo funcionalmente competente, mas por formação de corpo lúteo anormal que apresenta “hipoplasia lútea” devido à luteinização inadequada. Esse corpo lúteo com luteinização inadequada teria tempo de vida

menor (~ 3,5 dias após o estro). Entretanto, a causa e o modo como esse fenômeno ocorre não estão completamente esclarecidos e há divergências entre pesquisadores, sendo possível acontecer tanto a RPCL como a hipoplasia.

A RPCL tem sido considerada como importante obstáculo na produção *in vivo* de embriões dessas espécies há mais de 30 anos (Stubblings e Walton, 1986), pois tem ocorrido em até 75% das ovelhas superestimuladas (Lopes Jr. et al., 2006; Oliveira et al., 2013a). De forma indireta, essa falha pode funcionar como fator tóxico ao embrião (Cervantes et al., 2007), gerando, como principal consequência, baixa taxa de recuperação de embriões viáveis (Gomes et al., 2014), visto que a colheita de embriões ocorre entre os dias seis e oito após o início do estro (Oliveira et al., 2013c). A reduzida taxa de recuperação provavelmente ocorre porque os embriões são submetidos a condições uterinas sob concentrações reduzidas de P4, causando prejuízos relevantes a sua qualidade antes mesmo da sua colheita.

Como demonstrado, é evidente a necessidade de melhor compreensão da RPCL em ovinos e caprinos, a fim de se formularem medidas preventivas (Stubblings e Walton, 1986), para que haja melhoria nos resultados de biotécnicas, como a transferência de embriões, que possibilitam o incremento do melhoramento genético nos rebanhos (Takada, 2002). Ainda, a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares relacionados com o funcionamento do CL pode gerar conhecimentos valiosos para o desenvolvimento de metodologias mais aprimoradas relacionadas ao controle da ovulação e às taxas de concepção de rebanhos (Sangha et al., 2002), afinal o corpo lúteo é a chave para o sucesso reprodutivo (Smith e Meidan, 2014). Portanto, esta revisão tem o objetivo de integrar informações sobre o mecanismo de RPCL, incluindo suas possíveis causas, formas de controle, e identificar lacunas que devem ser estudadas para reduzir sua ocorrência nos rebanhos caprinos e ovinos.

Fatores relacionados à RPCL e suas possíveis causas

É notória a importância de se conhecerem todos os fatores envolvidos na RPCL, a fim de diminuir sua ocorrência em pequenos ruminantes. Para tal, serão discutidas a seguir suas causas já consideradas.

Um fator relevante que se relaciona com a luteólise prematura é a superestimulação, e os hormônios relacionados a esse processo são: a gonadotrofina coriônica equina (eCG), o hormônio folículo estimulante (FSH) (Okada et al., 2000) e a gonadotrofina menopausal humana (hMG) (Schiewe et al., 1990). A eCG pode ocasionar a persistência de folículos anovulatórios, devido a sua meia-vida longa (72 horas), a seu uso em altas doses para a indução de superovulação e ao momento de aplicação (Azawi e Al-Mola, 2011). Esses folículos permanecem produzindo estrógeno e promovem a liberação precoce de PGF2 α e a regressão luteal, acontecendo o mesmo com o uso de FSH em doses altas (Okada et al., 2000). Entretanto, ocorre menor incidência de folículos anovulatórios em relação à eCG (Lima, 2013). O uso da eCG associado ao FSH (ex.: simultâneo à antepenúltima injeção do FSH) tem acarretado alta frequência da RPCL também devido à sua meia-vida longa. Dessa maneira, tem-se indicado a associação da eCG junto à primeira administração de FSH (Oliveira et al., 2013a). Por outro lado, a hMG possui meia-vida curta, ocasionando rápido e homogêneo aumento de P4 durante a fase lútea concomitantemente ao decréscimo do estradiol plasmático, o que produz maior efeito sincronizador sobre a manutenção folicular (Traldi et al., 1996). No entanto, este hormônio apresenta resultados menos favoráveis em relação ao uso do FSH (Alcivar et al., 1992). Diante disso, é evidente que os hormônios utilizados na superestimulação em pequenos ruminantes podem contribuir para a ocorrência da RPCL e, assim, prejudicar os resultados da produção de embriões, indicando a necessidade de maior controle na utilização deles.

O ciclo ovariano curto, uma consequência da RPCL, pode também estar relacionado com o efeito macho (Rosa e Bryant, 2002), utilizado para indução da ciclicidade nessas espécies (Santos, 2007). Esse fenômeno possivelmente ocorre devido à falta de pré-exposição da P4 no ciclo anterior das fêmeas. Acredita-se que o mecanismo de ação da P4 seja impedir o aumento no número de receptores de ocitocina endometriais e, consequentemente, não desencadear a secreção de PGF2 α e a RPCL (Cognie et al., 1982). Entretanto, Chemineau et al. (2006) construíram outra hipótese para explicar as razões de CL de vida curta após introdução de carneiros ou bodes junto a fêmeas em anestro. Segundo os autores, os folículos induzidos a ovular apresentam células da granulosa de baixa qualidade, pois a atividade gonadotrófica não foi sustentada por longo prazo, já que as fêmeas estavam em anestro. O corpo lúteo desenvolvido a partir desses folículos tem desenvolvimento anormal, ocasionando baixa secreção de P4, sendo, portanto, insuficiente para realizar *feedback* negativo do hormônio luteinizante (LH) e bloquear a síntese de PGF2 α nas células do endométrio.

A RPCL acomete, na maioria dos tratamentos, ovelhas não cíclicas, com ausência de um pré-tratamento com P4 (Liu et al., 2007). Além disso, ocorre menor formação de corpos lúteos em relação aos folículos ovulados (Bartlewski et al., 2001). Recentemente, em estudo utilizando a pré-exposição com P4 e a aplicação de GnRH em ovelhas em anestro, observou-se aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), VEGF receptor-2, angiopoietina 1 e 2 em grandes folículos, sugerindo que a falta dessa pré-exposição provoca defeito na produção de fatores angiogênicos em folículos pré-ovulatórios, especialmente em resposta ao pico de LH, comprometendo o desenvolvimento vascular luteal e a função luteal (Christensen et al., 2014). Em concordância com a literatura (Pearce et al., 1987; Hunter, 1991; Husein e Kridli, 2003), este estudo confirma a importância da

pré-exposição da P4 em protocolos de sincronização e/ou indução do estro em animais em anestro.

A utilização do protocolo OVSYNCH em fêmeas cíclicas também está relacionada à RPCL em caprinos, provavelmente em virtude da indução da ovulação, pela segunda administração de GnRH, de folículos que não tiveram tempo suficiente para completar a maturação final. A extensão do intervalo de tempo entre a injeção de PGF2 α e a segunda administração de GnRH do protocolo pode ser uma forma de limitar a sua ocorrência (Holtz et al., 2008), mas isso ainda precisa ser melhor estudado.

Em revisão realizada por Sá Filho e Vasconcelos (2008), foi abordada como outra possível causa da RPCL a deficiência na secreção de esteroides pelo folículo pré-ovulatório. Em ovelhas, Bartlewski et al. (1999) observaram correlação positiva entre o diâmetro do folículo ovulatório e a área ou volume do CL formado após a ovulação. Por consequência, sabe-se também que há correlação das concentrações de estradiol pré-ovulatórias mais baixas, formação de corpos lúteos pequenos e reduzidas concentrações de P4 (Vasconcelos et al., 2001). Assim, pode-se sugerir que a ovulação de folículos menores é mais uma possível causa da RPCL e indica que a deficiência nas concentrações de estradiol na fase pré-ovulatória pode estar associado a isso, mas há a necessidade de estudos que confirmem essa hipótese.

De modo resumido, as possíveis causas da RPCL apontadas pela literatura são (Fig. 1): (1) elevadas concentrações de estradiol durante a fase luteal inicial (Saharrea et al., 1998) em virtude da presença de folículos persistentes, devido à superestimulação (Okada et al., 2000); (2) suporte gonadotrófico inadequado durante o desenvolvimento folicular ou a fase luteal inicial (Braden et al., 1989); secreção pré-ovulatória inadequada de estrógeno (Lamming e Mann, 1995) e ovulação de folículo de menor diâmetro (Sá Filho e Vasconcelos, 2008); (3) maturação inadequada do folículo pré-ovulatório no momento do pico de LH, que ocasiona o desenvolvimento de CL anormal (Stubblings et al., 1986); (4) falhas na pré-exposição de P4 (Cognie et al., 1982); (5) inabilidade do CL em responder às gonadotrofinas (Braden et al., 1989); (6) estímulo luteolítico precoce (Chemineau et al., 1993); (7) maior sensibilidade do CL a substâncias luteolíticas (Braden et al., 1989).

Como foi visto, estão elencados na literatura como potenciais causas desse distúrbio funcional do ciclo estral fatores hormonais e características foliculares do CL. Todavia, é possível verificar que, apesar de ser uma alteração bastante frequente em ovinos e caprinos, demanda a necessidade de novos estudos em relação à etiologia, e a possível justificativa é a de que, na maioria dos casos, a patologia está relacionada à associação de causas, o que dificulta a elucidação da fisiopatogenia.

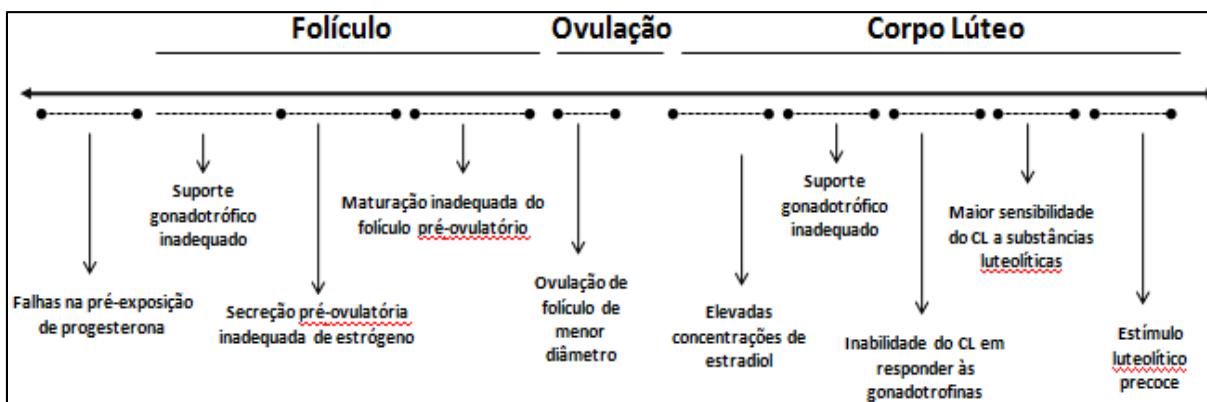


Figura 1. Esquema representando as possíveis causas da regressão prematura do corpo lúteo em relação ao momento em que atuam na fisiologia ovariana em pequenos ruminantes.

Estratégias para controlar a RPCL

Diante da busca para melhorar a taxa de concepção e de recuperação de embriões viáveis, estratégias devem ser adotadas a fim de evitar ou controlar a RPCL, haja vista a importância dela na qualidade e quantidade de embriões em seus estágios de desenvolvimento inicial. Com esse objetivo, alguns autores avaliaram o uso de drogas antiprostaglandínicas no controle da regressão dos corpos lúteos e confirmaram a eficácia do flunixin meglumine (FM) em reduzir a RPCL (Soares et al., 1995; Odensvik et al., 1998; Salles et al., 1998; Aké-Lopez et al., 2005). O FM é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), redutor da biossíntese de prostaglandina pela inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) (Aba et al., 2000). O decréscimo na pulsatilidade de PGF2 α induzido pelo uso do FM pode evitar ou reduzir a ocorrência da RPCL, na dose e frequência de administração relatadas na Tab. 1. Adicionalmente, em bovinos, a eficácia dessa droga foi maior quando utilizada no período pré-luteolítico do que durante a luteólise (Pugliesi et al., 2011).

Tabela 1. Uso do Flunixin meglumine para reduzir a ocorrência da regressão prematura do corpo lúteo.

Autor	Espécie	Dose	Via	Frequência das aplicações	Momento do ciclo estral (dias)
Soares et al. (1995)	caprina	1,1 mg/kg	IM	BID	14-18
Odensvik et al. (1998)	bovina	2,2 mg/kg	VO	QID	14/15-23/24
Salles et al. (1998)	caprina	1,1 mg/kg	IM	BID	14-18
Lopes Júnior et al. (2004)	caprina	1,1 mg/kg	IM	BID	72 h pós-remoção do dispositivo de P4, durante 4 dias
Aké-López et al. (2005)	ovina	2,2 mg/kg	VO	BID	11-18
Scenna et al. (2005)	bovina	10 mL	IM	SID	7
Pugliesi et al. (2011)	bovina	2,5 mg/mL	IM	TID	15-17

Outra estratégia para prevenção da luteólise prematura é promover a pré-exposição à P4, uma vez que tal medida pode melhorar a qualidade do CL subsequente, como discutido anteriormente. Outra forma de emprego da P4 visando auxiliar na prevenção da RPCL tem sido investigada. A hipótese é que o tratamento suplementar da P4 durante a fase luteal inicial pode inibir a luteólise prematura. Em estudo realizado em cabras, Espinosa-Márquez et al. (2004) demonstraram que fêmeas superovuladas e tratadas com acetato de fluorogestrona (FGA) após o acasalamento até o dia da colheita dos embriões apresentaram acréscimo na sobrevivência embrionária, o que, entretanto, não preveniu a RPCL. De modo similar, Cervantes et al. (2007) relataram que o uso de FGA na fase luteal inicial aumenta a quantidade de embriões recuperados em caprinos leiteiros com falha luteal (concentração de P4 < 1ng/mL), porém aumenta a incidência de regressão luteal.

A utilização de luteotrópicos (hCG ou GnRH) durante a fase luteal inicial constitui outra alternativa para evitar a RPCL em pequenos ruminantes. A administração de hCG 84 horas após o início do estro previne a regressão prematura do corpo lúteo em cabras superovuladas com luteotrópicos (Saharrea, 1998).

Recentemente, alguns autores estudaram o efeito da administração de prostaglandina E1 (PGE1) ou E2 (PGE2) na profilaxia da RPCL. Essas prostaglandinas são vasodilatadoras e aumentam a secreção de P4 luteal, quando administradas na forma de infusão intrauterina no corno adjacente ao CL nos primeiros seis dias do ciclo estral em ovelhas. Ademais, a PGE1 e a PGE2 evitaram a RPCL pelo mecanismo de supressão da perda de receptores de LH luteais no 10º dia após o estro (Weems et al., 2013).

Diante do exposto, nota-se a grande importância de consolidar estratégias profiláticas realmente eficazes, a fim de elucidar o momento de aplicação mais efetivo, a frequência e a dose a ser administrada, bem como o princípio ativo mais eficiente, e, assim, evitar ciclos curtos e produzir embriões de melhor qualidade.

Perspectivas futuras para o diagnóstico da RPCL

As perspectivas futuras relativas à RPCL em pequenos ruminantes baseiam-se em métodos para estabelecer um diagnóstico definitivo e precoce desse distúrbio, visto que muitas vezes sua detecção é realizada em virtude da manifestação de suas consequências. Um método de diagnóstico efetivo é o exame macroscópico por meio da videolaparoscopia, que permite quantificar e classificar os corpos lúteos segundo seu aspecto.

Recentemente, a ultrassonografia (US) Doppler colorido associada à avaliação das concentrações de P4 tem sido empregada no estudo da vascularização e funcionalidade do CL (Lüttgenau e Bollwein, 2014; Figueira et al., 2015), uma vez que o sistema vascular representa 50% das células que o constituem (Salles e Araújo, 2010). Quando ocorre a luteólise (natural, prematura ou induzida), a concentração de P4 diminui para valores < 1 ng/mL (Cervantes et al., 2007; Arashiro et al., 2010b) e a liberação dos pulsos de PGF2 α induz um aumento agudo no fluxo sanguíneo, seguido de sua diminuição em detrimento da liberação de peptídeos vasoativos e, conseqüentemente, da vasoconstrição, promovendo o decréscimo da área colorida pela US Doppler colorido (Ayres e Mingoti, 2012).

Arashiro et al. (2010a) demonstraram que a relação entre a ecotextura do CL e a função esteroideogênica é pequena, tendo um potencial limitado na avaliação da função luteal em cabras. Além disso, Arashiro et al. (2013) associaram a US Doppler colorido com recursos tridimensionais (3D) como uma importante ferramenta para quantificar, de forma precisa, o volume vascular dos folículos em bovinos, visto que a área de vascularização na US convencional é em geral superestimada. Com isso, acredita-se que a US tridimensional associada à varredura em modo-B e Doppler colorido dos corpos lúteos pode ser uma ferramenta alternativa para o diagnóstico da RPCL. Pelos métodos de detecção da RPCL apontados, denota-se o grande pleito por estabelecer ferramentas alternativas para o diagnóstico rápido, prático, eficiente e de forma não invasiva.

Considerações finais

As causas da luteólise precoce não estão bem elucidadas, o que dificulta a elaboração de um método preventivo eficiente. Assim, é notável a necessidade de maiores estudos, desde a base que envolve esse processo



até suas formas de diagnóstico, tratamento e prevenção, para uma melhora na eficiência reprodutiva dos pequenos ruminantes, especialmente quando técnicas reprodutivas são empregadas.

Referências

- Aba MA, Kindahl H, Forsberg M, Quiroga M, Auza N.** Levels of progesterone and changes in PGF₂ α release during luteolysis and early pregnancy in llamas and the effect of treatment with flunixin meglumine. *Anim Reprod Sci*, v.59, p.87-97, 2000.
- Aké-López R, Segura-Correa JC, Quintal-Franco J.** Effect of flunixin meglumine on the corpus luteum and possible prevention of embryonic loss in Pelibuey ewes. *Small Rumin Res*, v.59, p.83-87, 2005.
- Alcivar AA, Maurer RR, Anderson LL.** Endocrine changes in beef heifers superovulated with follicle-stimulating hormone (FSH-P) or human menopausal gonadotropin. *J Anim Sci*, v.70, p.224-231, 1992.
- Arashiro EKN, Palhao MP, Santos JRL, Fontes RC, Siqueira LGB, Henry M, Viana JHM.** Three-dimensional modeling of color Doppler images: a new approach to study follicular vascularization in cattle. *Anim Reprod*, v.10, p.662-669, 2013.
- Arashiro EK, Fonseca JF, Siqueira LGB, Fernandes CA, Brandão FZ, Oba E, Viana JH.** Assessment of luteal function in goats by ultrasonographic image attribute analysis. *Small Rumin Res*, v.94, p.176-179, 2010a.
- Arashiro EKN, Viana JHM, Fonseca JF, Camargo LSA, Fernandes CAC, Brandão FZ.** Luteal dynamics in goats: morphological and endocrine features. *Rev Bras Zootec*, v.39, p.1937-1942, 2010b.
- Ayres H, Mingoti GZ.** Angiogênese, vascularização e uso do ultrassom Doppler colorido na avaliação de estruturas ovarianas. *Rev Bras Reprod Anim*, v.36, p.174-180, 2012.
- Azawi OI, Al-Mola MK.** A study on the effect of GnRH administration on the ovarian response and laparoscopic intrauterine insemination of Awassi ewes treated with eCG to induce superovulation. *Trop Anim Health Prod*, v.43, p.1351-1355, 2011.
- Bartlewski PM, Beard AP, Rawlings NC.** An ultrasonographic study of luteal function in breeds of sheep with different ovulation rates. *Theriogenology*, v.52, p.115-130, 1999.
- Bartlewski PM, Beard AP, Chapman CL, Nelson ML, Palmer B, Aravindakshan J, Cook SJ, Rawlings NC.** Ovarian responses in gonadotrophin-releasing hormone-treated anoestrous ewes: follicular and endocrine correlates with luteal outcome. *Reprod Fertil Dev*, v.13, p.133-142, 2001.
- Braden TD, Sawyer HR, Niswender GD.** Functional and morphological characteristics of the first corpus luteum formed after parturition in ewes. *J Reprod Fertil*, v.86, p.525-533, 1989.
- Cervantes MJ, Juaréz ML, Mejía VO, Berrucos VJM, Vera AH, Valencia J.** Use of fluorogestone acetate after breeding to reduce the effect of premature luteal regression in dairy goats when superovulation is induced with FSH. *Anim Reprod Sci*, v.97, p.47-54, 2007.
- Chemineau P, Daveau A, Locatelli A, Maurice F.** Ram-induced short luteal phases-effects of hysterectomy and cellular composition of the corpus luteum. *Reprod Nutr Dev*, v.33, p.253-261, 1993.
- Chemineau P, Pellicer-Rubio MT, Lassoued N, Khaldi G, Monniaux D.** Male-induced short oestrous and ovarian cycles in sheep and goats: a working hypothesis. *Reprod Nutr Dev*, v.46, p.417-429, 2006.
- Christensen ACM, Haresign W, Khalid, M.** Progesterone exposure of seasonally anoestrous ewes alters the expression of angiogenic growth factors in preovulatory follicles. *Theriogenology*, v.81, p.358-367, 2014.
- Cognie Y, Gray SJ, Lindsay DR, Oldham CM, Pearce DT, Signoret JP.** A new approach to controlled breeding in sheep using the ram effect. *Proceedings. Social Animal Production*, v.14, p.519-522, 1982.
- Coleman DA, Dailey RA.** Effects of repeated removal of large ovarian follicles and treatment with progestin on ovarian function in the ewes. *Biol Reprod*, v.29, p.586-593, 1983.
- Espinosa-Márquez MC, Valencia J, Zarco L, Escobar-Medina FJ, Colina-Flores F, Arechiga-Flores CF.** Effect of fluorogestone acetate on embryo recovery and quality in eCG-superovulated goats with premature luteal regression. *Theriogenology*, v.62, p.624-630, 2004.
- Figueira LM, Fonseca JF, Arashiro EKN, Souza-Fabjan JMG, Ribeiro ACS, Oba E, Viana JHM, Brandão FZ.** Colour Doppler Ultrasonography as a Tool to Assess Luteal Function in Santa Inês Ewes. *Reprod Dom Anim*, v.50, p.643-650, 2015.
- Fonseca JF.** Otimização da Eficiência Reprodutiva em Caprinos e Ovinos. In: Encontro Nacional de Produção de Caprinos e Ovinos, 2006, Campina Grande. *Anais...* Campina Grande, 2006. 10f.
- Giometti IC, Castilho ACS, Sá Filho OG, Papa PC, Buratini Jr J.** Controle local e endócrino do desenvolvimento e da regressão do corpo lúteo bovino. *Rev Bras Repr Anim*, v.33, p.34-52, 2009.
- Gomes MGT, Varago FC, Henry MRJM, Borges I, Martins TLT, Ferreira DA.** Fatores que interferem na transferência de embriões em ovinos. *Rev Bras Reprod Anim*, v.38, p.15-24, 2014.
- Gusmão AL, Biscarde CEA, Kiya CK.** Superovulação e transferência de embriões em ovelhas. *Rev Bras Reprod Anim*, v.37, p.226-231, 2013.
- Holtz W, Sohnrey B, Gerland M, Driancourt MA.** Ovsynch synchronization and fixed-time insemination in goats. *Theriogenology*, v.69, p.785-792, 2008.



- Hunter MG.** Characteristics and causes of the inadequate corpus luteum. *J Reprod Fertil*, v.43, p.91-99, 1991.
- Husein MQ, Kridli RT.** Effect of progesterone prior to GnRH-PGF2alpha treatment on induction of oestrus and pregnancy in anoestrous Awassi ewes. *Reprod Dom Anim*, v.38, p.228-232, 2003.
- Lamming GE, Mann, GE.** Control of endometrial oxytocin receptors and prostaglandin F2 α responses to oxytocin in ovariectomized cows by progesterone and oestradiol. *J Reprod Fertil*, v.103, p.69-73, 1995.
- Lima JTM.** Efeito do protocolo de sincronização da onda folicular e do método de acasalamento sobre a produção de embriões em programas de superovulação de ovelhas da raça Santa Inês. 2013. 134f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária - UFF, Niterói, Rio de Janeiro.
- Liu X, Hart EJ, Dai Q, Rawlings NC, Pierson RA, Bartlewski PM.** Ultrasonographic image attributes of non-ovulatory follicles and follicles with different luteal outcomes in gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-treated anestrous ewes. *Theriogenology*, v.67, p.957-969, 2007.
- Lopes Jr ES, Maia ELMM, Almeida KC, Paula NRO, Teixeira DIA, Rondina D, Selaive-Villaro AB, Freitas VJF.** Influência dos níveis plasmáticos de progesterona sobre a resposta ovariana e produção embrionária de ovelhas Morada Nova (variedade branca). *Acta Sci Vet*, v.34, p.510, 2006.
- Lüttgenau J, Bollwein H.** Evaluation of bovine luteal blood flow by using color Doppler ultrasonography. *Biol Reprod*, v.14, p.103-109, 2014.
- Mc Leod BJ, Haresign W.** Evidence that progesterone may influence subsequent luteal function in the ewe by modulating preovulatory follicle development. *J Reprod Ferti*, v.71, p.381-386, 1984.
- Odensvik K, Gustafsson H, Kindahl H.** The effect on luteolysis by intensive oral administration of flunixin granules in heifers. *Anim Reprod Sci*, v.50, p.35-44, 1998.
- Okada A, Kamada S, Jeon CW, Miyamoto A, Fukui Y.** Incidence of abnormal corpus luteum in superovulated ewes. *Journal of Reproduction and Development*, v.46, p.397-402, 2000.
- Oliveira MEF, Bartlewski PM, Feliciano MAR.** Controle do ciclo estral. In: Oliveira MEF, Teixeira PPM, Vicente WRR. (Eds). In: *Biotécnicas Reprodutivas em Ovinos e Caprinos*. São Paulo: MedVet, p.71-89, 2013a.
- Oliveira MEF, Feliciano MAR.** Ultrassonografia da Reprodução. In: *Biotécnicas Reprodutivas em Ovinos e Caprinos*. Primeira edição. São Paulo: MedVet, p.121-146, 2013b.
- Oliveira MEF, Fonseca JF, Oliveira, LG.** Transferência de embrião. In: *Biotécnicas Reprodutivas em Ovinos e Caprinos*. Primeira edição. São Paulo: MedVet, p.103-120, 2013c.
- Oliveira MEF, Fonseca JF, Pieroni, JSP, Ferreira RM, Cordeiro MF, Souza SF, Teixeira PPM, Vicente WRR.** Occurrence of subnormal corpus luteum in superovulated Santa Inês sheep using protocols with or without LH administrated at the end of the FSH treatment. In: *II International Symposium on Animal Biology of Reproduction*, 2009, São Paulo. *Anim Reprod*, v.6, p.231-231, 2009.
- Pearce DT, Oldham CM, Haresign W, Gray SJ.** Effects of duration and timing of progesterone priming on the incidence of corpora lutea with a normal life-span in Merino ewes induced to ovulate by the introduction of rams. *Anim Reprod Sci*, v.13, p.81-89, 1987.
- Pugliesi G, Shrestha HK, Hannan MA, Carvalho GR, Beg MA, Ginther OJ.** Effects of inhibition of prostaglandin F2 α biosynthesis during preluteolysis and luteolysis in heifers. *Theriogenology*, v.76, p.640-651, 2011.
- Rodríguez Iglesias RM, Ciccioi NH, Ferrería J, Pevsner DA, Rosas CA, Rodríguez MM, Pedrueza JR.** Short-lived corpora lutea syndrome in anoestrous ewes following 17 β -oestradiol or MAP treatments applied before an allogenic sexual stimulation with rams and oestrous ewes. *Anim Reprod Sci*, v.136, p.268-279, 2013.
- Rosa HJD, Bryant MJ.** The 'ram effect' as a way of modifying the reproductive activity in the ewe. *Small Rumin Res*, v.45, p.1-16, 2002.
- Sá Filho OG, Vasconcelos JLM.** Regressão prematura do corpo lúteo em bovinos. *Rev Vet e Zootec*, v.15, p.220-233, 2008.
- Saharrea A, Valencia J, Balcázar A, Mejía O, Cerbón JL, Caballero V, Zarco L.** Premature luteal regression in goats superovulated with PMSG: effect of hCG or GnRH administration during the early luteal phase. *Theriogenology*, v.50, p.1039-1052, 1998.
- Salles HO, Soares AT, Andrioli A, Sobrinho PAM, Azevedo HC.** Diferentes posologias de Flunixin Meglumine na prevenção da regressão prematura de corpos lúteos em cabras superovuladas. *Ciência Animal*, v.8, p.69-74, 1998.
- Salles MGF, Araújo AA.** Corpo lúteo cíclico e gestacional: revisão. *Rev Bras Reprod Anim*, v.34, p.185-194, 2010.
- Sangha GK, Sharma RK, Guraya SS.** Biology of corpus luteum in small ruminants. *Small Rumin Res*, v.43, p.53-64, 2002.
- Santos CSA.** Influência do efeito macho no tratamento de sincronização de estros em ovelhas. 2007, 63f. Dissertação (Mestrado em Produção Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa.
- Schiewe MC, Howard JG, Goodrowe KL, Stuart LD, Wildt DE.** Human menopausal gonadotropin induces ovulation in sheep, but embryo recovery after prostaglandin F2 α synchronization is compromised by premature luteal regression. *Theriogenology*, v.34, p.469-486, 1990.
- Smith GW, Meidan R.** Ever-changing cell interactions during the life span of the corpus luteum: Relevance to



luteal regression. Biol Reprod, v.14, p.75-82, 2014.

Soares AT, Simplicio AA, Pinheiro-Andrioli A, Sales HO, Moura-Sobrinho PA, Soares BA, Moraes JB, Stubbings RB, Bosu WTR, Baker CA, King GJ. Serum progesterone concentrations associated with superovulation and premature corpus luteum failure in dairy goats. Can J Vet Res, v.50, p.369-373, 1986.

Stubbings RB, Walton JS. Relationship between plasma progesterone concentrations and pregnancy rates in cattle receiving either fresh or previously frozen embryos. Theriogenology, v.26, p.145-155, 1986.

Takada L. Regressão prematura do corpo lúteo em pequenos ruminantes. 2002. 23f. Monografia - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

Traldi AS, Visintin VA, Mizuta, K, Dela Libera AMP, Silva EC, Rodrigues PHM. Resposta superovulatória de caprinos à gonadotrofina da menopausa humana (hMG). Arquivos da Faculdade de Veterinários UFRGS, v.24, p.218, 1996.

Weems YS, Raney A, Pang J, Uchima T, Lennon E, Johnson D, Nett TM, Randel RD, Weems CW. Prostaglandin E₁ or E₂ (PGE₁, PGE₂) prevents premature luteolysis induced by progesterone given early in the estrous cycle in ewes. Theriogenology, v.80, p.507-512, 2013.

Vasconcelos JL, Sartori R, Oliveira HN, Guenther JG, Wiltbank MC. Reduction in size of the ovulatory follicle reduces subsequent luteal size and pregnancy rate. Theriogenology, v.56, p.307-314, 2001.
